

## ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

заведующей кафедрой терапии №1 факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заместителя главного врача по медицинской части государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница №1 им. профессора С.В. Очаповского» Министерства здравоохранения Краснодарского края, доктора медицинских наук Космачевой Елены Дмитриевны на диссертационную работу Кван Веры Сергеевны: «Эффективность спиринолактона у реципиентов сердца», представленную к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.24 – трансплантология и искусственные органы.

### Актуальность темы выполненной работы

На протяжении последних десятилетий сердечно-сосудистые заболевания остаются основной причиной смертности населения во всем мире. Отмечается увеличение популяции пациентов, страдающих заболеваниями сердца. Результатом течения значительной части кардиоваскулярной патологии часто становится развитие хронической сердечной недостаточности (ХСН). По данным мировой статистики за 2018 год, распространенность хронической сердечной недостаточности составляет от 1 до 2% в общей популяции. В России с 1998 года абсолютное число пациентов с ХСН увеличилось более чем в 1,5 раза (с 7,18 до 12,35 млн. человек), при этом количество пациентов с III–IV функциональным классом (по классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации) возросло с 1,8% до 3,1% (с 1,7 до 4,5 млн человек). Современные методы лечения сердечной недостаточности позволили улучшить отдаленный прогноз у таких пациентов, однако лидирующую позицию в лечении терминальной стадии сердечной недостаточности прочно занимает трансплантация сердца.

В связи с увеличением числа пациентов, нуждающихся в трансплантации сердца, благодаря совершенствованию организации донорства, расширению критериев донорства, существенно возросло количество выполняемых трансплантаций. В Российской Федерации значительная часть подобных операций выполняется в ФГБУ «НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова», что составляет около 60% от общего числа трансплантаций сердца в нашей стране. Полученный многолетний опыт ведения реципиентов сердца на базе научного центра трансплантологии закономерно поставил задачи усовершенствования принципов медикаментозной терапии, что позволило повысить выживаемость пациентов после трансплантации сердца. На сегодняшний день актуальной задачей в области трансплантологии является улучшение отдаленных результатов трансплантации. Решение данной задачи связано с изучением влияния различных медикаментозных препаратов, применяемых на фоне необходимой иммуносупрессивной терапии, на снижение риска развития нежелательных событий у реципиентов сердца, в связи с чем, **актуальность** диссертационной работы В.С. Кван «Эффективность спиронолактона у реципиентов сердца», сомнений не вызывает.

#### **Новизна исследования и полученных результатов диссертации**

Впервые в России и в мире проведено исследование по изучению безопасности и эффективности использования антагониста минералкортикоидных рецепторов в составе комплексной медикаментозной терапии у реципиентов сердца.

Новыми являются данные о том, что применение спиронолактона у реципиентов сердца достоверно снижает риск развития нежелательных событий. Автором установлено, что у реципиентов сердца спиронолактон, применяемый в комбинации с иммуносупрессивной терапией, не оказывает негативного влияния на концентрацию такролимуса в крови, не влияет на функцию трансплантата сердца, не вызывает увеличения количества эпизодов отторжения трансплантата и ухудшения функции почек.

Впервые изучено применение спиронолактона у реципиентов сердца с сопутствующими заболеваниями (артериальная гипертензия, почечная недостаточность, сахарный диабет), доказано, что антагонист альдостерона не ухудшал течение вышеуказанных заболеваний. Автор на основании полученных результатов делает обоснованное заключение о безопасности применения спиронолактона у реципиентов сердца.

Новизна исследования также определяется результатами проведенного многофакторного анализа по изучению прогностически значимых факторов риска нежелательных событий, на основании которого можно сделать вывод о том, что применение спиронолактона снижает относительный риск развития нежелательных событий у реципиентов сердца. Впервые установлено, что комбинация спиронолактона с ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента связана с улучшением прогноза отдаленной выживаемости без нежелательных событий у реципиентов сердца. Аргументировано доказано, что подавление ренин-ангиотензин-альдостероновой системы снижает риск развития нежелательных событий у реципиентов сердца.

Новизна исследования и полученных результатов диссертации не вызывает сомнений.

#### **Значимость для науки и практической деятельности полученных результатов**

Диссертационная работа обладает высокой научной и практической значимостью. Высокой научной ценностью обладает установленный в ходе исследования неоспоримый факт участия активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы в патогенезе развития нежелательных событий у пациентов с трансплантированным сердцем.

Значимым для науки и практики является результат анализа прогностически значимых факторов риска нежелательных событий, который позволяет рассмотреть антагонист минералкортикоидных рецепторов спиронолактон как препарат, позволяющий минимизировать относительный риск нежелательных событий у реципиентов сердца.

Практическая значимость исследования состоит в том, что на основании полученных результатов доказана безопасность комбинации иммуносупрессивных препаратов соспиринолактоном. Результаты, свидетельствующие об эффективности использования антагониста минералкортикоидных рецепторов, аргументировано обосновывают необходимость добавления исследуемого препарата в схему медикаментозной терапии у реципиентов сердца.

Безусловную практическую ценность имеют полученные в диссертации данные об улучшении выживаемости без нежелательных событий при комбинации антагониста альдостерона спинолактона с ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента.

#### **Обоснованность и достоверность результатов и выводов диссертации**

Достоверность результатов определяется количеством пациентов, включенных в исследование (322 пациента, обследованных до и после трансплантации сердца).

В работе использованы современные клинические, лабораторные и инструментальные методы исследований. Анализ полученных результатов проводился с помощью адекватных методов статистической обработки данных, отвечающих требованиям доказательной медицины.

Обоснованность и достоверность полученных результатов и выводов представленной диссертации не вызывает сомнений.

#### **Оценка содержания диссертации, ее завершенности в целом, замечания по оформлению.**

Диссертация В.С. Кван написана по традиционной схеме, включает следующие главы: введение, обзор литературы, материалы и методы исследования, три главы с результатами исследования, обсуждение, 6 выводов, практические рекомендации, указатель литературы. Работа изложена на 96 страницах машинописного текста, содержит иллюстрированный материал (14

таблиц и 13 рисунков). Список литературы включает 120 источников, из них 29 отечественных и 91 зарубежных.

**«Введение».** Данный раздел в полной мере обосновывает актуальность исследования, раскрыты научная новизна и практическая значимость, поставленные задачи соответствуют цели работы и полностью раскрывают ее суть.

**«Обзор литературы»** заслуживает отдельной положительной оценки. Лаконично, но достаточно полно в обзоре раскрыты суть и значимость исследуемой проблемы. Проанализированы отечественные и зарубежные литературные источники; описаны особенности патофизиологии трансплантата сердца; рассмотрены особенности развития хронической сердечной недостаточности у реципиентов сердца. Подробно описан механизм действия антагониста минералкортикоидного рецептора спиронолактона, представлен ряд значимых исследований данного препарата, проводимых в мире, и клиническая оценка его эффективности. Обзор завершает заключение, позволяющее логически обосновать цель и задачи представленной работы.

**Во второй главе** описаны материалы и методы исследования, дана характеристика реципиентов сердца, включенных в диссертационную работу. Проведен анализ 358 пациентов с трансплантированным сердцем, такой объем реципиентов обеспечивает высокую репрезентативность работы. Подробно описаны методы исследования, включающие лабораторные и инструментальные методы исследований. Следует отметить, что работу характеризует высокая культура статистического анализа. Методы статистического анализа, применяемые в работе, адекватны и современны.

**В третьей главе** представлена пред- и посттрансплантационная клиническая характеристика пациентов. Проведено сравнение между сформированными группами реципиентов, доказана однородность исследуемых групп.

**В четвертой главе** подробно изучена безопасность применения спиронолактона в комбинации с иммуносупрессивной терапией. Описано, что антагонист альдостерона не влияет на функцию трансплантата сердца. Доказано отсутствие негативного влияния на течение сопутствующих заболеваний. Полученные результаты свидетельствуют о безопасном применении спиронолактона в дозе 12,5-25 мг/сутки у реципиентов сердца.

**В пятой главе** изучено влияние антагонистов минералкортикоидных рецепторов на прогноз у реципиентов сердца. Проведен анализ прогностически значимых факторов, влияющих на относительный риск развития нежелательных событий. Проанализирована бессобытийная выживаемость, которая показала, что лучший прогноз отмечался у пациентов, принимающих комбинацию спиронолактона с иАПФ.

**Глава обсуждение** представляет собой детально проанализированные, полученные в ходе исследования данные. Обсуждение написано четко, лаконично и закономерно подводит читателя к выводам исследования и практическим рекомендациям.

**Выводы** базируются на достаточном количестве проведенных исследований, подтверждены фактическим материалом, соответствуют цели и отвечают поставленным задачам работы. Их достоверность сомнений не вызывает.

**Практические рекомендации** основываются на результатах работы, четко сформулированы, а их значение для практики не вызывает сомнений.

Стиль написания диссертации классический. Список литературы содержит актуальные библиографические данные. Принципиальных замечаний по диссертации нет.

## **Подтверждение опубликования основных результатов диссертации в научной печати**

Результаты диссертационной работы отражены в 11 научных работ, среди них 4 статьи, входящих в перечень рецензируемых журналов, рекомендуемых ВАК. Материалы и основные положения диссертации доложены и обсуждены на крупных научных форумах в России и за рубежом: Всемирный конгресс кардиологов (Париж, Франция, 2019 г.), 19-й Конгресс Европейского трансплантационного общества (Дания, Копенгаген, 2019 г.), Российский национальный конгресс кардиологов (Екатеринбург, 2019 г.), Четвертый Российский национальный конгресс «Трансплантация и донорство органов» (Москва, 2019).

## **Соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации**

Автореферат полностью отражает содержание диссертации, в кратком изложении содержит все результаты, полученные в ходе исследования.

## **Заключение**

Диссертационная работа Кван Веры Сергеевны «Эффективность спиронолактона у реципиентов сердца» представляет собой законченное научно-квалификационное исследование, в котором решена важная научно-практическая задача – улучшение отдаленных результатов трансплантации сердца путем применения антагониста альдостерона спиронолактона.

По своей актуальности, научной новизне и практической значимости, диссертационная работа Кван В.С. на тему «Эффективность спиронолактона у реципиентов сердца», соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук согласно пп. 9–14 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 г. № 842 (в редакции

Постановления Правительства РФ от 21 апреля 2016 г. № 335), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а ее автор, Кван Вера Сергеевна, заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.24 – трансплантология и искусственные органы.

Заведующий кафедрой терапии №1  
факультета повышения квалификации  
и профессиональной переподготовки специалистов  
федерального государственного  
бюджетного образовательного учреждения  
высшего образования «Кубанский  
государственный медицинский университет»  
Министерства здравоохранения  
Российской Федерации,  
доктор медицинских наук

Е.Д. Космачева

Подпись д.м.н. Космачевой Елены Дмитриевны заверяю



Почтовый адрес: Россия, 350000, г. Краснодарский край,  
г. Краснодар, ул. им. Митрофана Седина, дом 4  
Телефон: +7 (861) 252-77-41  
Электронная почта: [corpus@ksma.ru](mailto:corpus@ksma.ru)